UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1963 N° 6

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES ŒDEMES NEPHROTIQUES PAR LES SPIROLACTONES

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Février 1963

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

ALAIN MARIÉ

Ancien Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY

MM. SOREL, *Président.*

BARDIER

DELAUDE

BOUISSOU

Assesseurs

Docteur DALOUS, *Suppléant.*

IMPRIMERIE PARISIENNE

16, Place du Salin, 16

TOULOUSE

1963

Contribution à l'Etude

du

Traitement des Œdèmes Nephrotiques

par les Spirolactones

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0075

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1963 N° 6

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES ŒDEMES NEPHROTIQUES PAR LES SPIROLACTONES

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Février 1963

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

ALAIN MARIÉ

Ancien Externe des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY

MM. SOREL, *Président.*
BARDIER
DELAUDE
BOUISSOU
Docteur DALOUS, *Suppléant.*

Assesseurs

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE
—
1963

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

UNIVERSITE DE TOULOUSE
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . M. LAZORTHES
1er ASSESSEUR . . . . . BLANC
2e ASSESSEUR . . . . . SOREL
Doyens Honoraires. . . . . MM. GORSE
CALVET
LEFEBVRE
BRUSTIER
Professeurs honoraires. . .. MM. RIBAUT
VALLOIS
NANTA
DUCUING
TAPIE
DELAS.
RISER.
SOULA.

SECTION MÉDECINE - PROFESSEURS

Clinique Medicale. . . . . MM. MERIEL
Clinique Médicale. . . . . GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique. . . . . FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie. . . . . VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . .. BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne. . . . . MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture. . . . . SOREL
Clinique médicale de la 1re enfance BARDIER
Clinique de Neurologie et Psychiatrie. . . . . GERAUD
Clinique obstétricale. . . . . GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique. . . . . CADENAT (H.)
Clinique ophtalmologique. . CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . . . CALVET
Rhumatologie. . . . . RUFFIÉ (R.)
Cliniq. traumatolog. des membres RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale PONTONNIER
Anatomie. . . . . LAZORTHES
Anatomie appliquée. . . . . POULHES
Anatomie pathologique. . .. FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale. . . . . ANDRIEU
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIE
Electro-Radiologie. . . . . MARQUES
Embryologie générale. . . . . BROUSSY (Jean)
Histologie. . . . . BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . DARNAUD
Médecine Légale du Travail PLANQUES
Médecine Sociale. . . . . BOUNHOURE
Parasitologie. . . . . BOUISSET
Pathologie chirurgicale. . .. DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . .. SENDRAIL
Physico-Chimie. . . . . AUVERGNAT
Physiologie. . . . . LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et Pharmacologie. . . . . BAISSET
Physique biologique et médicale. . . . . BUGNARD
Propédeutique médicale. . .. LAPORTE (Jacques)
Thérapeutique. . . . . DARDNENE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée. . . . . MM. COULOUMA
Bactériologie. . . . . Mme ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale. . . . . MM. DOUSTE-BLAZY
Physique médicale. . . . . BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie . . . . . MM. BASTIDE
Anatomie Pathologique. . .. BOUISSOU
Anesthésiologie . . . . . LARENG
Carcinologie . . . . . ESTRADE
Histologie et Embryologie. . . . PLANEL
Médecine générale . . . . . MONNIER
Oto-Rhino-Laryngologie CLAUX
Parasitologie. . . . . RUFFIE (J.)
Pathologie expérimentale .. GLEIZES
Physiologie. . . . . MONTASTRUC
Physiologie . . . . . BESSOU
Physique médicale . . . . . COMMANAY

AGREGES

Médecine générale. . . . . MM. RIBAUT
DELALDE
CALAZEL
RASCOL
Chirurgie générale . . . . . ENJALBERT
FICAT
PASQUIE
SOUQUET
SARRAZIN
Dermatologie et Syphiligraphie . . . DUPRE
Hydrologie . . . . . DENARD
Medecine légale . . . . . GREZES-RUEFF
Obstétrique . . . . . ESPAGNO
Pneumo phtisiologie. . . . . DELAUDE

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie . . . . . THOMAS
Ophtalmologie . . . . . DEODATI
Pathologie Chirurgicale .. DIEULAFE

SECTION PHARMACIE - PROFESSEURS

Botanique et cryphogamie. . . . . Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle M. BOURBON
Chimie pharmaceutique. . .. BLANC
Matière Médicale. . . . . VINCENT
Pharmacie chimique Pharmacodynamie. . . . . CAUJOLLE
Pharmaceutique galénique . . . . . STANISLAS
Zoologie . . . . . M. ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . . . M. COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences Naturelles. . . . . Mme CAUJOLLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie. . . . . MM. BREUILLAUD
Sciences Physiques. . . . . M. PITET
Toxicologie . . . . . BROUSSY (G.)

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal. . . . . M. ROCHE
Secrétaire. . . . . BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MES PARENTS

Avec ma reconnaissance et toute mon affection.

A MES GRANDS-PARENTS

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et Puériculture,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse après nous avoir témoigné sa bienveillance en nous recevant dans son service comme externe puis comme élève du Certificat d'Etudes Spéciales de Pédiatrie.

Nous lui exprimons notre profonde gratitude et notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BARDIER

Professeur de Clinique Médicale de la première enfance,
Médecin des Hôpitaux.

En le remerciant d'avoir accepté de siéger dans notre jury de thèse après nous avoir fait profiter de son enseignement avec une grande bienveillance.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELAUDE

Professeur Agrégé de Médecine Générale.
Médecin des Hôpitaux

Il a toujours fait preuve à notre égard d'une profonde bienveillance et a consenti à nous honorer de sa présence au jury de notre thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUISSOU

Maître de Conférence Agrégé d'Anatomie-Pathologique.

Qui nous a dispensé son enseignement au cours de nos études et a toujours eu pour nous une grande sollicitude.

Nous le remercions d'avoir accepté avec tant d'amabilité de siéger à notre jury de thèse.

MONSIEUR LE DOCTEUR DALOUS

Chargé de cours à la Faculté.

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail et nous a guidé durant sa réalisation.

Pour la valeur de l'enseignement qu'il nous a prodigué durant nos études, nous lui exprimons toute notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DENARD

Professeur Agrégé d'Hydrologie,
Assistant des Hôpitaux.

Vous nous avez en toutes circonstances prouvé votre bienveillance.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEGOY

Assistant des Hôpitaux.

Nous avons bénéficié de votre enseignement pratique durant plusieurs mois.

Nous vous en remercions très respectueusement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RÉGNIER

Chef de Clinique à la Faculté.

En le remerciant de l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail.

A MES CAMARADES D'HOPITAL ET DE FACULTÉ

A MES AMIS

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'aldostérone et de son rôle dans la genèse des œdèmes des syndromes néphrotiques, on a cherché à empêcher l'action de cette hormone, soit en bloquant sa production par les glandes surrénales, soit en inhibant son effet sur les tubes distaux rénaux.

Nous rapportons ici l'observation de deux malades chez lesquels nous avons utilisé un nouveau produit : la spironolactone, dérivé des spirolactones inhibiteur de l'aldostérone.

Pour comprendre de quelle façon agit ce produit, nous étudierons les conceptions actuelles sur la formation des œdèmes néphrotiques et le rôle qu'y joue l'aldostérone.

Nous verrons ensuite les moyens employés à ce jour dans le traitement de cette affection.

Enfin, à partir de nos observations personnelles et de celles publiées par d'autres auteurs, nous essaierons de définir la valeur thérapeutique de la spironolactone et sa place dans l'arsenal médicamenteux dont nous disposons actuellement.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Le corps humain est composé d'environ 55 % d'eau chez l'adulte. Le nouveau-né en contient une proportion beaucoup plus forte : 77 %. Mais cette teneur diminue rapidement et, vers l'âge de quatre ans, elle rejoint les chiffres de l'adulte.

Cette « eau totale » est divisée en deux compartiments : cellulaire et extra-cellulaire.

Le compartiment cellulaire constitue environ 40 % du poids du corps. Les électrolytes y sont représentés principalement par du potassium (115 meq), du magnésium (35 meq). Le sodium ne dépasse pas 20 meq. Les anions sont représentés surtout par les phosphates (80 meq) et les protides (30 meq).

Ces taux d'électrolytes sont d'ailleurs approximatifs et diffèrent suivant les organes considérés.

Le secteur extra-cellulaire est divisé lui-même en deux éléments : le liquide intravasculaire, constitué par le plasma sanguin et le liquide interstitiel, auquel on rattache la lymphe et les liquides synoviaux, oculaires et céphalo-rachidien. Il représente environ 20 % du poids corporel : 3,5 à 5 % pour le plasma, 15 % pour le liquide interstitiel.

Le liquide extra-cellulaire contient une forte proportion de sodium, qui constitue 9/10 des cations (140 meq), les anions principaux étant le chlore (102 meq) et les bicarbonates (27 meq).

Mais le plasma diffère beaucoup du liquide interstitiel par sa teneur en protides : 70 à 75 g par litre, contre 1 à 2 g dans celui-ci.

La constance du volume extra-cellulaire est assurée par des mécanismes régulateurs qui agissent au niveau des reins et au niveau des vaisseaux capillaires.

La paroi des capillaires sanguins est très perméable à l'eau et aux électrolytes, mais très peu aux protides. Les protéines constituent dans le plasma une pression colloïdo-osmotique ou pression onchotique de 25 à 30 mm de mercure, alors que le liquide interstitiel en est dépourvu. Cette pression onchotique est du même ordre de grandeur que la pression hydrostatique intracapillaire qui provoque un passage de l'eau et des électrolytes hors des vaisseaux sanguins. C'est donc de l'équilibre entre ces deux pressions que dépend le maintien de l'équilibre entre les volumes intra et extra-vasculaires.

Le maintien du volume du liquide extra-cellulaire est sous la dépendance du rein, qui agit par la réabsorption ou l'excrétion d'eau et de sodium au niveau des tubes rénaux. Depuis Widal et Lemierre, on sait que les mouvements du sel et de l'eau sont étroitement liés.

L'augmentation de la pression osmotique du plasma, qu'elle résulte d'une perte d'eau ou d'une rétention de sel, déclenche la sécrétion par l'antehypophyse de l'hor-

mone antidiurétique, par l'intermédiaire d'osmorécepteurs situés au niveau de la carotide interne.

Cette hormone accroît la réabsorption tubulaire de l'eau, d'où une diminution de la diurèse, rétention d'eau, et réduction de la pression osmotique du liquide extracellulaire, avec augmentation de volume.

Dans les conditions normales, 80 % du sel et de l'eau du filtrat glomérulaire sont réabsorbés de façon passive par simple diffusion, au niveau des tubes proximaux. Dans le segment distal des tubes rénaux, la réabsorption se fait de façon active, sous l'influence de l'hormone antidiurétique pour l'eau, sous l'effet de l'aldostérone pour le chlore et le sodium.

Il convient de s'attarder plus spécialement sur l'aldostérone dont le rôle est primordial dans la genèse des œdèmes néphrotiques.

L'ALDOSTÉRONE

Depuis longtemps on avait observé que les sujets œdémateux avaient une élimination très faible ou nulle de ClNa, aussi bien dans l'urine que dans la sueur ou la salive.

En 1953, Neher et Wettstein préparent. à partir de 500 kg de surrénale de bœuf, 22 mg d'une hormone cristallisée, dont la formule est établie en 1954 : la 18-oxo-corticostérone ou 11 β oxy 18 oxo-cortexone. La présence d'un groupe aldéhyde lui fait donner le nom d'aldostérone. Cette hormone est retrouvée en grande quantité dans les urines des sujets néphrotiques.

L'action de l'aldostérone a été étudiée en 1954, par Mach et ses collaborateurs, sur l'homme atteint de maladie d'Addison et sur le sujet normal.

Chez un malade addisonien. l'injection de 150 à 200 mg d'aldostérone par vingt-quatre heures entraîne la disparition rapide des signes subjectifs de la maladie : asthénie. somnolence, anorexie, nausées. Cet effet est total au bout d'une heure, et se prolonge durant sept à huit heures après chaque injection.

L'aldostérone relève la tension artérielle, sans entraîner d'hypertension comme la désoxy-corticostérone. Elle réta-

blit l'adaptation à la station debout par élévation tensionnelle.

Elle provoque une rétention du chlore et du sodium par action sur les tubes rénaux. Inversement, elle entraîne une perte de potassium. La rétention de sel est suivie d'une rétention d'eau, ce qui corrige la déshydratation extracellulaire caractéristique de l'insuffisance surrénalienne.

L'aldostérone augmente la sécrétion salivaire du potassium et diminue celle du sodium.

Chez le sujet sain, il faut injecter une très forte dose d'aldostérone : 500 à 1 000 mg par vingt-quatre heures, pour obtenir une discrète rétention de sodium.

L'aldostérone a donc les propriétés biologiques de la désoxy-corticostérone, pour une dose vingt à trente fois plus faible.

La sécrétion de cette hormone s'effectue dans la zone glomérulaire du cortex surrénal. Déversée dans le sang, elle est détruite par le foie. Le dosage de l'aldostérone dans le plasma est long et difficile. Mais le taux de l'aldostéronurie reflète assez fidèlement le taux sanguin, et sa mesure en est relativement facile par la chromatographie sur papier, mise au point par NEHER et WETTSTEIN en 1956. On estime entre 1,5 et 8 µg la quantité d'aldostérone éliminée par les urines en vingt-quatre heures.

On a d'abord pensé que la sécrétion d'aldostérone était stimulée par le déficit en sodium de l'organisme. Une carence en sel, d'origine alimentaire chez un sujet mis au régime désodé strict, ou secondaire à une élimination

accrue au niveau des reins ou des glandes sudoripares, s'accompagne d'une élévation de l'aldostéronurie. L'aldostérone permet à l'organisme de conserver son capital de sodium.

Mais les travaux de MACH et MULLER ont montré que la perte de sodium agit par les réductions de volume intravasculaire qui les accompagnent, de même que lors d'une surcharge en sodium, c'est l'expansion de ce volume qui provoque une réduction de l'aldostéronurie.

Plusieurs expériences prouvent que la régulation de la sécrétion de l'aldostérone dépend des modifications du volume intravasculaire.

Chez un sujet normal, soumis brusquement à un régime sans sel, on constate une élévation de l'aldostéronurie accompagnant une diminution de l'excrétion de sodium dans les urines. Mais si le sujet reçoit d'abondantes quantités de boisson et des injections d'hormone antidiurétique, l'aldostéronurie, qui était passée à 22 µg par vingt-quatre heures au début de l'expérience, tombe à 5 µg au second jour de la surcharge hydrique. L'excrétion de sodium urinaire passe de 10 à 100 meq, malgré le régime sans sel strict et l'hyponatrémie. L'expansion des volumes liquidiens sous l'effet de l'apport de boissons et de l'hormone antidiurétique, matérialisée par la prise de 4 kg en trois jours, a bloqué la sécrétion d'aldostérone, d'où une diminution de la réabsorption tubulaire du sodium.

Il en est de même au cours de pertes importantes de sodium sous l'effet de l'acétazolamide ou d'abondantes sudations dues à l'effort physique ou au séjour en sauna, qui entraînent normalement une augmentation de la

sécrétion d'aldostérone. Cette augmentation n'a pas lieu si on prévient la réduction du volume du liquide extracellulaire par d'abondantes boissons.

On observe une hypernatriurie par blocage de la sécrétion d'aldostérone après une transfusion de sang, ou une injection de protides. Au contraire, une saignée provoque une hyperaldostéronurie et une rétention de sodium.

Si on augmente le volume plasmatique par injection d'albumine hypertonique, ce qui entraîne une diminution du volume interstitiel, on constate une diminution de l'aldostéronurie et une augmentation de la natriurie. Cette expérience démontre bien que c'est l'expansion de la masse sanguine qui joue le rôle de régulateur et non le volume extracellulaire total.

Mais ce n'est pas tant le volume total de la masse sanguine qui est à considérer, que sa répartition dans le système vasculaire. On a, en effet, constaté que l'orthostatisme entraîne une baisse de l'élimination urinaire de sel et d'eau. Or, la station verticale entraîne l'immobilisation dans les veines des membres inférieurs, d'une quantité de sang évaluée à 500 cc., d'où une réduction du « volume circulant efficace ». La compression des jambes chez un sujet debout, ou la perfusion de sang ou de sérum hypertonique à ce même sujet, empêche cette diminution de la natriurie, par expansion de la masse sanguine.

Qu'il s'agisse d'un remplissage veineux exagéré par orthostatisme, garrot, obstruction de la veine cave; ou diminué par déshydratation, hémorragie, hypoprotidémie; ou d'un défaut de remplissage du système artériel par fistule artério-veineuse ou hémorragie, la diminution du

volume circulant efficace sera responsable de la réduction d'élimination urinaire du sodium, par hyperaldostéronisme secondaire.

Une fois connu le mécanisme de la régulation de la sécrétion de l'aldostérone, il restait à préciser la nature et la localisation des organes récepteurs des variations du volume plasmatique, appelés déjà avant leur découverte volo-récepteurs. Ils se situent dans la région carotidienne et leur stimulus serait une baisse de la pression artérielle différentielle. Leur excitation provoque par l'intermédiaire d'une hormone, la glomérulo-stimuline, sécrétée dans la partie postérieure du diencéphale, la sécrétion d'aldostérone par la zone glomérulaire du cortex surrénal.

Les récepteurs carotidiens commandent la sécrétion de l'aldostérone, mais ne peuvent l'inhiber. Quand la masse sanguine est revenue à son volume optimum, le remplissage normal de l'oreillette droite provoque l'inhibition du centre diencéphalique, et l'arrêt de la sécrétion d'aldostérone.

En résumé, l'aldostérone, en réduisant l'excrétion de sodium par les urines, entraîne secondairement une rétention d'eau et l'expansion des liquides extracellulaires. La sécrétion est déclenchée par la diminution du volume du sang circulant.

PATHOGÉNIE DES ŒDÈMES NÉPHROTIQUES

Le syndrome néphrotique est caractérisé par l'association d'une albuminurie, lipidurie avec corps biréfringents, hypoprotidémie, hyperlipémie et œdèmes.

L'hypoprotidémie des syndromes néphrotiques peut atteindre des taux très bas, jusqu'à 40 ou même 30 g par litre. L'électrophorèse révèle que la perte porte surtout sur les albumines et les γ globulines. Ces fractions protidiques étant également celles qu'on retrouve dans les urines. Les globulines α et β sont augmentées.

La cause principale de l'hypoprotidémie est l'augmentation de la perméabilité de la membrane basale du glomérule pour les protides. Elle est plus importante pour les petites molécules : albumines, sidérophiline. γ globuline et lipoprotéines de haute densité. Ce sont justement ces molécules protidiques de faible taille qui constituent le principal élément de la pression onchotique.

Dans les conditions normales, le filtre glomérulaire n'est pas rigoureusement imperméable aux protides, qui passent à la dose de 15 à 20 g par jour dans l'urine primitive et sont réabsorbés en totalité par les tubes rénaux. On a donc pu avancer que la protéinurie serait liée à un défaut de réabsorption tubulaire. Mais il est prouvé que le filtrat glomérulaire chez les sujets néphrotiques contient

au minimum 1 à 2 g d'albumine par litre, au lieu de 0,25 à 0,30 g chez le sujet normal. Une déficience de la réabsorption protidique ne jouerait donc qu'un rôle mineur dans l'albuminurie des syndromes néphrotiques. L'emploi d'albumine marquée à l'iode radioactif a montré une énorme exagération de la clearance rénale pour cette substance. Il en est de même pour les γ globulines et la sidérophiline.

Un autre facteur d'hypoprotidémie est la fuite d'albumine dans l'intestin, qui a été mise en évidence par Baradoon.

Enfin, lors de certains états infectieux, il peut s'y ajouter une exagération du catabolisme protitique, qui explique le développement des œdèmes à cette occasion.

L'hypoprotidémie entraîne une baisse de la pression onchotique du plasma, qui dans le syndrome néphrotique peut atteindre les chiffres les plus bas rencontrés en clinique. Alors qu'elle est de 37 mm Hg dans les conditions normales, elle peut descendre ici à 16 mm Hg.

Cette pression est insuffisante pour assurer le retour du filtrat capillaire à l'intérieur des vaisseaux sanguins, d'où la formation d'œdèmes. C'est la phase initiale du « cercle vicieux de la maladie de l'homéostase ».

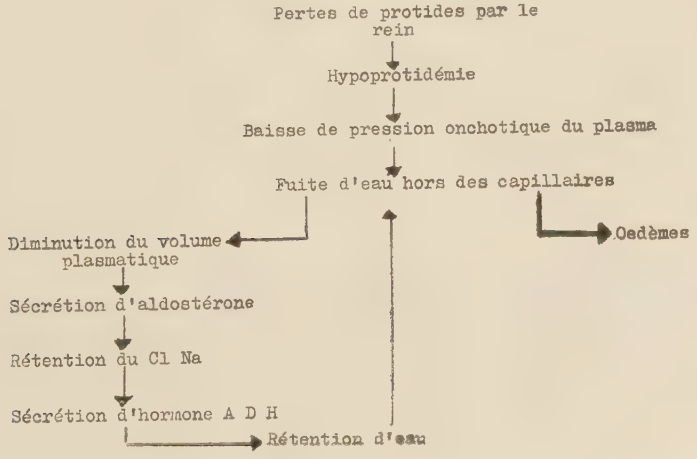
La fuite de liquide vers les espaces interstitiels entraîne une diminution du volume plasmatique, et secondairement une hypersécrétion d'aldostérone. C'est dans cette affection qu'on a pu constater les taux d'aldostérone les plus élevés, jusqu'à 770 μg par vingt-quatre heures chez un enfant de douze ans présentant de gros œdèmes avec ascite et hydrothorax.

Dans le sang, avec de l'aldostérone marquée au tritium, on a mesuré une sécrétion quotidienne de 6 600 µg, alors qu'un sujet normal soumis au régime sans sel n'en produit dans le même temps que 900 µg.

Cet hyperaldostéronisme secondaire provoque la réabsorption presque totale du sodium par les tubes rénaux distaux, ce qui entraîne une sécrétion d'hormone antidiurétique et une rétention d'eau, destinée à compenser la diminution du volume intravasculaire. Mais la pression onchotique demeure insuffisante pour conserver ce liquide dans le lit vasculaire. Il s'accumule dans les espaces interstitiels, tandis que la masse sanguine reste diminuée.

Pour rompre ce cercle vicieux, il faut donc augmenter la teneur du sang en protide par un régime hyperprotidique ou des perfusions de protéines intravasculaires, ou diminuer la sécrétion d'aldostérone, ou s'opposer à son action sur le tube rénal.

Mécanisme de la formation des œdèmes au cours du syndrome néphrotique



TRAITEMENT DES ŒDÈMES NÉPHROTIQUES

La lutte contre les œdèmes du syndrome néphrotique peut porter sur plusieurs des stades de leur formation. Le procédé le plus logique est évidemment celui qui s'attaque à la première étape, c'est-à-dire la protéinurie. On y parvient grâce à l'emploi des dérivés de la cortisone.

On peut également essayer de relever le taux sanguin des protides, par un régime hyperprotidique, et des perfusions de plasma ou de ses succédanés, qui agissent également en élevant le volume de la masse sanguine.

Enfin, contre la rétention de sodium, on emploie, en plus du régime désodé, les diurétiques salins et un nouveau produit récemment découvert : la spirolactone.

De tous ces moyens thérapeutiques à notre disposition, les uns ont une efficacité majeure vérifiée dans la plupart des cas. Ce sont les hormones corticoïdes, les diurétiques du groupe des sulfanilanides et les antagonistes de l'aldostérone.

Les autres moyens sont généralement insuffisants s'ils sont employés seuls pour produire une action efficace et durable. Mais, associés aux premiers, ils en renforcent les effets et ne doivent donc pas être négligés.

Nous allons étudier successivement ces divers procédés, en commençant par la diététique, qui doit être appliquée à tous les syndromes néphrotiques, quelle qu'en soit l'origine.

Le régime alimentaire des sujets néphrotiques doit répondre à deux impératifs. Il doit compenser autant que possible la perte de protides urinaire et intestinale. Il doit limiter au maximum l'apport de sodium.

L'apport protéique doit atteindre 4 g par kg et par jour. On fait appel surtout aux protides d'origine animale, tels que la viande, qui contient 20 g de protides pour 100 g de substance fraîche, et les poissons, qui ont la même composition.

Les fromages, qui sont également riches en protides (20 à 30 %), sont à exclure, car généralement très riches en sel. Il est à noter également que le jaune d'œuf contient 16 g de protides et 34 mg de sodium pour 100 g, alors que le blanc ne contient que 11 g de protides, mais 200 mg de sodium.

Parmi les légumes, les plus riches en protéines sont les légumes secs, tels que les fèves, haricots et lentilles, qui en contiennent environ 20 g pour 100 g.

Les prescriptions diététiques devront être spécialement observées au cours du traitement cortisonique, du fait du catabolisme protidique et de la rétention sodée qu'il exerce.

On peut également enrichir la ration protidique avec des hydrolysats de protéine et de caséine.

Enfin, pour restreindre au minimum l'absorption de sodium, il peut être utile d'avoir recours aux résines

échangeuses d'ions. Mais, en plus des troubles digestifs, celles-ci peuvent être à l'origine d'acidose et d'hypokaliémie, et nécessitent une surveillance attentive.

Les diurétiques dérivés de la théobromine ou de la théophylline favorisent la diurèse par vasodilatation rénale, d'où augmentation du filtrat glomérulaire, et par diminution de la réabsorption tubulaire.

Les chlorures d'ammonium, de calcium et de potassium ont également un effet diurétique : ils entraînent une acidification par surcharge de chlore et une augmentation de l'excrétion de sodium. Mais, au bout de trois jours, le rein synthétise suffisamment d'ammonium pour pouvoir excréter le chlore sous forme de chlorure d'ammonium. Ces diurétiques acidifiants doivent donc être donnés en cures brèves de quarante-huit heures.

Les diurétiques xanthiques ou minéraux ont d'ailleurs été supplantés par de nouvelles préparations plus efficaces. Ils ne sont employés qu'à titre d'adjuvant ou pour leur action sur d'autres effecteurs.

Pour remonter rapidement le taux de protides sanguins, on pratique des perfusions de plasma concentré ou des injections de sérum-albumine humaine purifiée. La pression onchotique s'élève, le volume plasmatique s'accroît, on peut ainsi obtenir rapidement une diminution des œdèmes. Mais cet effet est transitoire, les protides apportés sont rapidement éliminés.

De la même manière on peut utiliser des solutions de produits synthétiques, à grosses molécules, tels que le polyvinylpyrrolidone (subtosan) ou un polysaccharide

comme le dextran. Leur action est également rapide et passagère.

Grâce aux hormones corticostéroïdes, nous possédons actuellement un moyen d'action sur la lésion première, à l'origine de l'œdème néphrotique, c'est-à-dire la protéinurie. Après avoir utilisé l'A.C.T.H., puis la cortisone, on emploie actuellement principalement des hormones synthétiques, delta-cortisone ou triamcinolone, administrables par voie buccale, et réduisant au minimum la rétention sodique.

Dès le début du traitement, on assiste à une élévation de la diurèse, mais sans augmentation de la natriurie. Cet effet est dû à une inhibition de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, il n'est jamais très important.

Vers le cinquième jour survient une forte crise diurétique, avec élimination importante de sodium et fonte des œdèmes. Cette crise est précédée de la réduction de l'albuminurie, phénomène primordial qui permet la correction de l'hypoprotidémie, donc l'augmentation de la pression onchotique, et l'accroissement du volume plasmatique. Le retour de la masse sanguine à sa quantité normale entraîne une inhibition de la sécrétion de l'aldostérone, reflétée par une baisse rapide de l'aldostéronurie.

Cette action de l'hormonothérapie est bien mise en évidence dans une observation de Muller et Demanet : un enfant de trois ans, en poussée d'œdème néphrotique, a une masse sanguine de 868 cc., et un taux d'aldostérone urinaire de 530 µg par vingt-quatre heures. Après sept jours de traitement par la delta-cortisone, la masse sanguine est de 963 cc., l'aldostéronurie est de 31 µg par

jour, et la natriurie passe de 0,2 à 12 meq par vingt-quatre heures. Après quatre mois de traitement, le volume sanguin est de 1 162 cc., l'aldostéronurie à 5 µg et la natriurie à 19 meq par vingt-quatre heures.

On admet donc que les hormones cortico-surrénales agissent en corrigeant la perméabilité anormale de la membrane glomérulaire pour les protéines, probablement en réduisant l'intensité du conflit antigène-anticorps.

La delta-cortisone accroît accessoirement la diurèse par son action antagoniste de l'hormone antidiurétique, et aussi en augmentant le débit sanguin rénal et le filtrat glomérulaire.

Les doses employées doivent être fortes: 2 à 3 mg par kg et par jour durant une quinzaine de jours. Dans quelques cas, c'est seulement à l'arrêt du traitement d'attaque que survient la crise diurétique. Il est alors probable que c'est la suppression de la rétention saline due à la delta-cortisone qui permet aux autres facteurs de se manifester.

Après la disparition des œdèmes, le traitement doit être poursuivi à doses plus faibles durant plusieurs mois, puis de façon discontinue.

Le traitement hormonal nécessite une surveillance du taux de potassium sanguin, dont l'élimination urinaire est accrue. Il peut être utile de donner 2 à 3 g de chlorure de potassium par jour. On peut également observer un retard de la croissance, des perturbations psychiques et un aspect cushingoïde, avec obésité, faciès lunaire et hirsutisme. Ces phénomènes disparaissent à l'arrêt du traitement.

Enfin, il ne faut pas oublier l'importance du régime désodé durant toute la durée de la cure hormonale.

La découverte du pouvoir diurétique de certains sulfamides a permis la fabrication de médicaments beaucoup plus actifs que les diurétiques banaux employés jusqu'alors, sur l'excrétion du sel et de l'eau.

Le premier en date est l'acétazolamide, qui, administrée par voie buccale à la dose de 250 à 500 mg, a une action qui dure de huit à douze heures.

Dans les conditions normales, la carboanhydrase contenue dans les cellules des tubes rénaux, catalyse la formation d'acide carbonique fortement ionisé, dont l'hydrogène libéré s'échange contre le sodium repris dans l'urine. L'acétazolamide inhibe la carboanhydrase, donc freine l'excrétion tubulaire d'hydrogène et la réabsorption de sodium. De plus, elle accroît l'excrétion de potassium et de bicarbonates.

La chlorothiazide et son dérivé l'hydrochlorothiazide agissent suivant un mécanisme encore mal connu, différent de celui de l'acétazolamide. Elles diminuent la réabsorption du chlore et du sodium, et augmentent celle du potassium.

La chlorthalidone, active également par voie buccale, provoque une excrétion accrue de chlore et de sodium. Elle entraîne une déperdition de potassium moins importante que l'acétazolamide et la chlorothiazide.

Ces diurétiques thiazides, associés à la delta-cortisone, permettent le plus souvent une disparition complète des

œdèmes. Mais il est des cas où, pour des raisons mal précisées, ces médicaments restent sans effets.

Une nouvelle possibilité de traitement nous est donnée par des substances antialdostérone, du groupe des spirolactones, qui ont été découvertes ces dernières années et utilisées depuis peu dans le traitement des œdèmes hyperaldostéroniques.

SPIRONOLACTONE

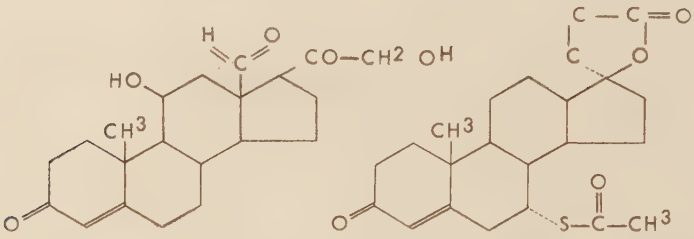
Etant donné le rôle primordial tenu par l'aldostérone dans la formation des œdèmes du syndrome néphrotique, on a cherché à s'opposer directement à cette action, soit en bloquant la sécrétion hormonale au niveau des glandes surrénales, soit en inhibant son effet sur le tube rénal.

On peut réaliser une surrénalectomie chimique avec des substances qui inhibent les réactions enzymatiques aboutissant à la synthèse de l'aldostérone, telles que l'amphénone ou la métopyrone. Mais ces produits se sont révélés trop toxiques, et leur emploi chez l'homme a été abandonné.

En 1957, Cella et Kagawa découvrent l'action antagoniste de l'aldostérone de stéroïdes synthétiques, du groupe des spirolactones. En 1959, ces mêmes chercheurs mettent au point la spironolactone, antagoniste de l'aldostérone, actif par voie orale.

La spironolactone a une structure chimique voisine de celle de l'aldostérone. Cette analogie lui permet d'entrer

en compétition avec l'hormone cortico-surrénalienne au niveau du tube rénal.



Aldostérone Spironolactone

Il en résulte que la spironolactone n'agit sur la diurèse que si la rétention hydrosodée est due à un hyperaldostéronisme. Elle est sans effet sur le sujet normal soumis à un régime hypersodé qui supprime la sécrétion d'aldostérone, de même que chez le sujet addisonien équilibré par un apport de sodium accru et de petites doses de glucocorticoïdes.

Par contre, chez le sujet addisonien ou surrénalectomisé, elle inhibe les effets de la D.O.C.A. ou de l'aldostérone. Ces hormones commandent au niveau de la partie ascendante de l'anse de Henlé la réabsorption du sodium et l'excrétion d'ions H^+, et dans le tube distal l'échange des ions Na urinaires avec les ions K^+ et H^+. Les spirolactones suppriment ces échanges ioniques et entraînent une augmentation de l'excrétion de sodium et une baisse de la kaliurie.

Mais la spironolactone n'a aucun effet sur la sécrétion surrénalienne d'aldostérone. Son action ne se fait sentir qu'au niveau du tube rénal. Chez le sujet normal, elle provoque une hypersécrétion d'aldostérone, tendant à

s'opposer à la fuite sodée urinaire. Dans les cas pathologiques, l'aldostéronurie peut rester inchangée, diminuer ou même augmenter.

En effet, le traitement par la spironolactone n'est pas étiologique, mais physiopathologique. Dans le cas des œdèmes néphrotiques, il permet la suppression de la rétention hydrosodée commandée par l'hypersécrétion d'aldostérone, mais il n'agit pas sur la cause première de celle-ci, c'est-à-dire la lésion de la membrane glomérulaire qui permet la protéinurie massive et l'hypoprotidémie.

Il en résulte, en pratique, que si on interrompt le traitement alors que le taux des protides plasmatiques est encore abaissé, on voit reparaître rapidement les œdèmes. En contre-partie, la réponse du rein à des cures successives de spironolactone est chaque fois aussi favorable, il n'y a pas de phénomène d'accoutumance de l'organisme à ce produit.

On trouve l'illustration de ces deux phénomènes dans l'observation de MM. Verliac, Bastin, Guibe et M^lle^ Barois, portant sur un enfant de trois ans atteint d'un syndrome néphrotique avec œdème, ascite et hydrothorax, résistant au traitement hormonal et à la chlorothiazide. Avec la spironolactone, donnée seule, à la dose de 150 mg par jour, on assiste à une fonte des œdèmes, le poids passant de 15 kg à 10,800 kg, tandis que la concentration urinaire du sodium, qui était de 0,10 g % pour une diurèse inférieure à 500 cc., passe à 3 g % au moment où la diurèse aqueuse est à son maximum.

Mais le traitement étant arrêté au bout de quatre jours, on constate aussitôt une réapparition des œdèmes, et une diminution de la natriurie. Le traitement est donc repris

avec la même dose de spironolactone, et entraîne les mêmes résultats favorables. Par la suite, l'enfant se trouve parfaitement équilibré avec une prise de 50 mg de spironolactone par jour. Mais quand, trois mois et demi après le début du traitement, on suspend celui-ci, on assiste à une nouvelle rechute, et on doit reprendre la cure, toujours avec le même succès.

Alors que la fonte des œdèmes a été presque immédiate sous l'influence de la spironolactone, les désordres protido-lipidiques (hypoprotidémie, hyperlipémie, protéinurie) ont continué plusieurs mois avant de disparaître. Ce n'est qu'au bout de sept mois qu'on put supprimer cette thérapeutique, après qu'un nouveau bilan eut montré des chiffres normaux.

L'action diurétique de la spironolactone peut être renforcée par son association avec un salidiurétique comme la chlorothiazide ou la fluméthiazide. Ces produits diminuant la réabsorption du sodium au niveau du tube proximal du rein, alors que la spironolactone agit sur le tube distal, leur synergie permet d'obtenir une diurèse maxima. De plus, la spironolactone permet d'éviter l'inconvénient majeur des diurétiques thiazides, c'est-à-dire la fuite de potassium. Elle tend même à normaliser la kaliémie lorsque celle-ci est basse. Dans l'observation publiée par MM. Hartemann, Debry, Anthoine, Laxenaire et Schmitt, dans la *Semaine Médicale des Hôpitaux de Nancy* en novembre 1960, on constate chez une malade néphrotique traitée par hydro-fluméthiazide une élimination urinaire de sodium de 32 meq et de potassium de 87 meq par vingt-quatre heures. L'adjonction au traitement de spironolactone entraîne la disparition des œdèmes réfractaires, tandis que la natriurie s'élève à 123 meq et la kaliurie retombe à 33 meq par

vingt-quatre heures. On peut noter que ce traitement, comme dans l'observation citée plus haut, n'a agi que sur les œdèmes, mais n'a pas modifié les autres éléments du syndrome néphrotique : l'albuminurie s'est maintenue à 16 g par litre, avec présence de corps biréfringents. De plus, l'arrêt de la thérapeutique par la spironolactone plusieurs mois après son institution, a entraîné une nouvelle poussée œdémateuse.

Le traitement par la spironolactone nécessite une surveillance régulière du taux des électrolytes sanguins. En effet, la perte sodée urinaire peut être très rapide et entraîner une hyponatrémie, surtout si la diurèse aqueuse n'augmente pas parallèlement. Il faut noter également que l'action du médicament se poursuit quelques jours après l'arrêt du traitement. C'est pourquoi il est préférable de mettre le malade à un régime alimentaire modérément désodé, c'est-à-dire une alimentation normale, sans adjonction de sel, ce qui correspond à 40-60 meq de sodium par jour.

La posologie de la spironolactone est en moyenne de 400 à 600 mg par jour chez l'adulte, de 100 à 300 mg chez l'enfant, en deux ou trois prises. Si l'effet sur la diurèse n'apparaît pas au bout de deux à trois jours, on peut augmenter la dose, car il semble exister un seuil d'activité, étant donné le mode d'action compétitif du médicament. Il semble n'y avoir aucune toxicité, et on a pu, chez l'adulte, dépasser la dose de 1 g par jour (jusqu'à 2 400 mg par jour) sans inconvénient. Des traitements de plus d'un an n'ont entraîné aucun effet toxique.

Enfin, comme nous l'avons déjà indiqué, la thérapeutique par spironolactone peut être reprise en cas de rechute avec le même succès que lors de la première cure.

ETUDE DE DEUX OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous avons pu utiliser la spironolactone chez deux malades atteints de syndromes néphrotiques d'étiologie différente, et présentant tous deux des manifestations œdémateuses très importantes, avec une diurèse aqueuse et sodée extrêmement réduite. La corticothérapie indiquée chez le premier, discutable chez le deuxième, n'a pu apporter, comme on va le voir, une amélioration suffisante, et c'est dans ces conditions que le traitement par la spironolactone fut entrepris.

Observation n° 1

La première observation est celle d'un garçon de trois ans, hospitalisé le 23 janvier 1961 pour un syndrome néphrotique apparu un mois auparavant, avec une albuminurie massive et des œdèmes très importants.

L'examen montre, en effet, l'existence d'un anasarque considérable, avec un épanchement pleural droit. L'enfant est apyrétique, mais indifférent et prostré. On ne note pas de signes traduisant une atteinte cardio-vasculaire; T.A.: 11/8; F.O. : normal; le poids est de 15,800 kg.

La diurèse est inférieure à 250 cc. par vingt-quatre heures; dans les urines, existence d'une protéinurie

élevée, variant de 6 à 30 g ‰. Dans le culot, quelques éléments cellulaires et des cylindres hyalins et granuleux.

Dans le sang, l'urée est à 1,30 g, le Na : 138 meq, le K : 6 meq, la R.A. : 28 vol., les protides : 38 g, le cholestérol : 8,80 g, les lipides : 29,40 g; à l'électrophorèse : albumine : 18,3, α_2 globuline : 50.

Enfin, une P.B.R. va montrer une glomérulite membraneuse disséminée; quelques glomérules sont normaux, mais la plupart ont une légère hypercellularité et une augmentation de la membrane basale glomérulaire (Pr. ag. Bouissou).

Cet enfant va recevoir pendant douze jours le traitement suivant : oléandomycine : 1 g/24 h et cortancyl : 30 mg/24 h.

Durant cette période, la diurèse reste inférieure à 250 cc./24 h., les œdèmes persistent, le poids s'élevant même jusqu'à 16,400 kg, la T.A. est inchangée. Dans les urines, l'excrétion du Na diminue à 2 meq ‰ : dans le sang, l'urée est descendue à 0,60, le K à 4.7 meq, le Na demeure à 140 meq, les protides sont légèrement remontés à 47 g ‰.

Devant la persistance du syndrome œdémateux à la corticothérapie, le traitement à la spironolactone est entrepris le quatorzième jour, 100 mg/24 h pendant six jours, puis 50 mg/24 h pendant dix jours, soit seize jours au total; durant cette période, le cortancyl est progressivement diminué à 10 mg/24 h. On assiste aussitôt à une augmentation de la diurèse à 850 cc. par 24 h, avec une disparition spectaculaire des œdèmes, le poids passant.

en quatre jours, de 16,400 kg à 12,200 kg, et l'excrétion urinaire du Na à 84 meq ‰.

Le bilan rénal s'établit de la façon suivante, à la fin du traitement de spironolactone : diurèse aux environs de 500 cc., protéinurie à 10 g ‰. absence d'éléments cellulaires au culot. Urée : 0.35, protides : 62, cholestérol : 5,5, Na : 138, K : 4,3.

Aussitôt après, la dose initiale de cortancyl de 30 mg/24 h, est reprise et poursuivie à doses décroissantes pendant les deux mois suivants. Aucune nouvelle poussée œdémateuse ne s'est reproduite ; actuellement la diurèse se maintient entre 300 et 500 cc., la protéinurie est à 2 g ‰, Na urinaire : 40 meq, K urinaire : 71 meq, l'urée est à 0,35, K : 4. Na : 142, protides : 70, cholestérol : 2,35, lipides : 5, électrophorèse normale.

***

Observation n° 2

La deuxième observation est celle d'une fille de 14 ans, hospitalisée le 30 novembre 1960 pour une néphropathie qui semble avoir débuté quatre mois auparavant et qui a évolué depuis ce moment-là de façon progressive malgré les traitements institués.

L'examen de cette malade à l'entrée permet d'établir le bilan suivant :

— au point de vue clinique : état général relativement satisfaisant, œdèmes modérés des membres inférieurs, poids : 55 kg, la T.A. est à 15/10, auscultation et volume cardiaque, tracé E.C.G. et F.O. sont normaux :

— dans les urines : diurèse aux environs de 1 200 cc., protéinurie élevée, variant de 4 à 12 g ‰ ; hématurie importante, avec 300 000 G.R. cc./minute, élimination électrolytique inversée, avec Na : 36 meq ‰, K : 66 meq ‰, urée urinaire : 20 g ‰ ;

— dans le sang : urée : 0,45, Na : 138 meq, K : 5 meq, protides : 35, lipides totaux : 13, cholestérol : 3,50, la V.S. est à 17/40, l'électrophorèse montre une hypoalbuminémie (36) et une hyper α_2 globulinémie (31,4) :

— l'urographie intraveineuse ne décèle pas d'anomalies morphologiques.

Quelques jours après, une P.B.R. est pratiquée et donne les résultats suivants (Pr. ag. Bouissou) : « Tous les glomérules sont touchés par un processus de même intensité, ils présentent des lésions de néphrite lobulaire avec condensation des anses entre elles, épaississement de la membrane basale, hypercellularité. La capsule de Bowman est peu atteinte : léger épaississement et turgescence cellulaire. Tubes, vaisseaux et tissu interstitiel sont normaux. A la coloration de Van Gieson, la substance cémentante intercapillaire paraît être de la fibrose. »

Cette malade a déjà reçu depuis plusieurs semaines un traitement à la pénicilline et au cortancyl, qui est poursuivi sans résultat notable. Bien plus, un mois environ après son entrée, on assiste à l'apparition d'une poussée œdémateuse évidente, avec diminution de la diurèse à 850 cc., augmentation du poids de 2 kg, Na urinaire à 21 meq.

Les autres éléments du syndrome biologique n'ont pas varié, la protidémie étant toutefois remontée à 55 g ‰.

On institue alors un traitement à la spironolactone, 400 mg/24 h, pendant dix jours; l'effet est très rapide, avec augmentation de la diurèse à 2 500 cc., le poids baisse de 4,500 kg, l'élimination urinaire du Na monte à 64 meq ‰. Les autres éléments du syndrome biologique n'ont toujours pas subi de modification appréciable, seule la kaliémie accuse une élévation passagère à 6,1 meq ‰.

Dans les semaines qui suivront, on pourra assister à deux rechutes de ces manifestations œdémateuses, nécessitant deux nouvelles séries de spironolactone, l'une de 300 mg/24 h pendant huit jours, la dernière 200 mg par 24 h, puis 150 mg/24 h, pendant trente jours en tout. La corticothérapie, qui avait été poursuivie à dose minime (5 mg/24 h) et les antibiotiques, ont été arrêtés en même temps que la spironolactone.

L'enfant est sortie un mois environ après la fin de ce dernier traitement, aucune rechute n'étant réapparue.

Au cours de cette évolution, les différents éléments du syndrome biologique ont été régulièrement surveillés et on a pu en retirer les observations suivantes: modification très nette de la diurèse (stabilisée à 1 500 cc. à la sortie) et de l'excrétion du Na. Par contre, l'urée urinaire, la kaliurie, ont varié très peu, et la protéinurie et l'hématurie ont persisté sans changements.

Dans le sang, la plupart des chiffres sont restés constants; en dehors de l'hyperkaliémie très passagère qui a été signalée, le K est demeuré stable à 4,8 meq, le Na variant de 136 à 144 meq ‰, les protides (qui étaient à 55 g ‰ avant le traitement), l'urée, le cholestérol, les lipides, les modifications de l'électrophorèse sont restés inchangés. Enfin, la clearance à la créatinine est relative-

ment bonne à 95. l'épreuve de concentration-dilution a révélé une diminution du pouvoir de concentration, la densimétrie variant de 1 020 à 1 001.

Commentaires

Ces deux malades ont été revus environ un an après leur traitement.

Pour le premier. l'absence complète de signe clinique et biologique permet de penser qu'une guérison complète a été obtenue. Une rechute avait eu lieu en mai 1961, mais en septembre 1961 tout était normal, et en juin 1962 on pratique un bilan. qui montre les résultats suivants : absence d'albuminurie et d'éléments cellulaires au culot: protidémie : 60 g: cholestérol : 2.30 g; lipides totaux : 7 g; électrophorèse normale; bilan électrolytique normal.

Tout traitement a été arrêté environ un an après le début de la maladie. et cet enfant mène une vie absolument normale.

La deuxième a été également revue au bout d'un an. Chez elle. aucune manifestation clinique notable ne s'est produite. et en particulier pas de nouvelle poussée œdémateuse. Par contre. le bilan biologique reste lourdement perturbé. avec persistance d'albuminurie à 7 g par litre. hématurie avec 190 900 hématies et 5 760 leucocytes par minute. Les signes sanguins du syndrome néphrotique demeurent inchangés: protidémie: 47 g; lipides: 13,40 g; cholestérol : 4,40 g. L'azotémie est de 0,25 g. l'électrophorèse montre une augmentation des α_2 globulines.

Cette malade ne reçoit aucun traitement, excepté le régime et le repos. Le pronostic reste donc mauvais, la lésion rénale continuant d'évoluer dans le cadre d'une néphrite subaiguë.

DATES	23/1		9/2		14/2		25/2		5/3
Delta - cortisone	40mgr		25mgr		15mgr		30mgr		25mgr
Spiro - lactone			100mgr		50mgr				
POIDS	15kg		16kg		12kg,100		13kg		13kg,100
DIURESE/24H.	150cc		100cc		900cc	300cc	300cc		450cc
Na,Sang meq ‰	138		139		130		138		139
Na,Urines meq ‰			2		84		58		66
K,Sang meq ‰	6		4,7		4,8		4,3		4,6
K,Urines meq ‰			58		21		52		68
Urée gr ‰	1,30		0,60		0,60		0,35		0,40
Protides gr ‰	38		47		47		62		69
Albumine Urines gr ‰	30		20		10		10		3

DATES	30/11		28/12		7/1		13/1		22/1		30/1		28/2
SPIROLACTONE			400mgr	////////	////////		300mgr	////////	////////		200mgr	150mgr	////////
POIDS	55kg		57kg		52kg,5		56kg,3		53kg		57kg		54kg
DIURESE /24H.	1200cc		850cc	2500cc	1500cc		1000cc	2000cc	1500cc		1200cc		1500cc
Natrémie meq ‰	138		138		140		138		142		144		140
Natrurie meq ‰	36		18		64		56	120	56		84		58
Kaliémie meq ‰	5		4,8		6,1		5,3		5,4		4,6		4,3
Kaliurie meq ‰	66		46		36		50		48		31		21
Azotémie gr ‰	0,45		0,60		0,60		0,40		0,60		0,30		0,40
Protidémie gr ‰	35		55		56		55		59		53		63
Protéinurie gr ‰	10		8		3,5		8		6		3		3,5

ÉTUDE DES AUTRES OBSERVATIONS PUBLIÉES

Il est intéressant de comparer les résultats que nous avons observés chez ces deux malades avec ceux obtenus par P. Royer C. Coumel et G. Vermeil sur treize cas de syndromes néphrotiques de l'enfant, où la Spironolactone a été utilisée seule ou associée à la Chlorothiazide, sans hormone corticosurrénale. Il s'agit d'une part de quatre sujets où le traitement hormonal était contre-indiqué, les neuf autres cas, étaient constitués par des malades atteints de syndromes néphrotiques purs non compliqués chez lesquels la Spironolactone fut utilisée d'emblée dans un but expérimental.

Dans le premier groupe, la contre-indication à la corticothérapie consistait pour des malades en une hypertension artérielle, chez les deux autres, il s'agissait d'un état de malnutrition protéique grave, dû à l'emploi prolongé de Triamcinolone et d'Hexadecadrol.

Le jeune J.-B. C.., présentait un syndrome néphrotique apparu à l'âge de quinze mois, avec œdème et ascite. La prednisone associée à la chlorothiazide resta inefficace et était la cause de poussées hypertensives atteignant les chiffres de 16-11. La Spirolactone d'abord utilisée seule. puis associée à la chlorothiazide permit l'assèchement des œdèmes en un mois. La corticothérapie put ensuite être reprise sans inconvénient.

Le même résultat favorable fut obtenu chez les deux sujets atteints de malnutrition protéique grave. La Spironolactone permit l'élimination des œdèmes et la guérison du trouble nutritionnel. Dans ces cas également, le traitement hormonal put être repris ultérieurement.

Le second groupe est constitué de neuf cas de syndromes néphrotiques purs, non compliqués. La Spironolactone fut utilisée d'emblée seule, dans le but de déterminer si cette médication pouvait permettre d'éviter l'emploi des hormones corticoïdes, ou tout au moins d'employer celles-ci à des doses plus faibles que celles qui sont nécessaires lorsqu'elles sont administrées seules. La Spirolactone fut donnée à raison de 15 mg par kilo et par jour, avec un régime alimentaire modérément salé.

Dans cinq cas, la Spironolactone entraîna un accroissement notable de la diurèse, elle fut inefficace pour les quatre autres malades. La valeur moyenne de la diurèse quotidienne pour l'ensemble du groupe était de 340 cc. par jour au début de l'expérience, le traitement antialdostéronique porte cette valeur à 600 cc., avec un maximum de 1 000 cc.

L'adjonction de chlorothiazide permit d'améliorer quelques cas, mais ce n'est qu'avec la prednisone qu'on put obtenir la fonte des œdèmes grâce à une diurèse très augmentée chez tous les sujets : la valeur moyenne passe à 1 860 cc., avec un maximum de 3 400 cc. chez un malade qui était resté insensible à la Spirolactone.

L'action sur l'élimination urinaire du sodium est à peu près identique. Avant tout traitement, les malades éliminent en moyenne 2 meq de sodium par

vingt-quatre heures. La Spironolactone seule entraîne un accroissement variable suivant les cas, allant de 3 à 90 meq par vingt-quatre heures. La corticothérapie déclenche chez tous les sujets une débâcle sodée, portant la valeur moyenne à 151 meq par vingt-quatre heures avec un maximum à 290 meq.

Enfin, dans les treize cas étudiés, on constate une augmentation de la kaliémie qui passe d'une moyenne de 4,8 meq par litre à 5,7 meq par litre. La Kaliurie augmente également, mais relativement moins que la natriurie : 23 meq par vingt-quatre heures au départ, 41 meq après traitement par Spironolactone.

Par contre, ce qui était d'ailleurs prévisible, on n'observe aucun effet sur la protéinurie et la protéinémie de ces sujets.

⁂

MM. Chaptal, Jean, Guillaumot et Morel, ont également étudié l'action de la Spironolactone dans quatre cas de néphrose lipoïdique pure de l'enfant, avant tout traitement hormonal. Ces malades étaient laissés à un régime normalement salé, sans restriction hydrique.

Les résultats observés sont très variables. Dans deux cas, la Spironolactone utilisée seule pendant dix jours n'amène aucune amélioration : la diurèse reste basse, la natriurie est pratiquement nulle, on note même une aggravation des œdèmes. L'adjonction de chlorothiazide à l'un de ces malades entraîne au bout de six jours (donc après seize jours de Spirolactone) une légère augmentation de l'élimination hydrique et sodée :

la diurèse passe de 400 à 750 cc., la natriurie s'élève jusqu'à 70 meq par vingt-quatre heures, le poids qui était de 21,100 kg avant tout traitement et de 22,300 kg au dixième jour tombe à 20 kg.

Dans ces deux cas, la prednisone employée seule après échec du traitement permet la disparition des œdèmes.

Chez les deux autres malades, au contraire, la Spironolactone associée à la chlorothiazide entraîne un accroissement satisfaisant de la diurèse et de la natriurie. ainsi qu'une diminution de la kaliurie.

EXPOSÉ ET DISCUSSION DES RÉSULTATS

Nous pouvons, à partir des deux observations que nous avons rapportées et de celles citées par MM. Royer et Chaptal, dresser un bilan provisoire de l'action de la Spironolactone dans le traitement des œdèmes néphrotiques de l'enfant. Nous allons d'abord voir l'effet du traitement sur les différents éléments du syndrome néphrotique, avant d'envisager la place de la Spironolactone dans la thérapeutique actuelle.

EXCRÉTION DU SODIUM

Dans l'observation n° 1, au début du traitement par Spirolactone, l'élimination urinaire de sodium est pratiquement nulle, 0,2 meq par vingt-quatre heures. Après six jours de traitement, à raison de 100 mg par jour du médicament, l'élimination de sodium est de 25 meq par vingt-quatre heures. La dose étant réduite à 50 mg, la natriurie s'abaisse, mais demeure encore à 17,4 meq au seizième jour de traitement. Dans l'observation n° 2, nous avons avant le traitement par Spironolactone une élimination sodée urinaire de 15,3 meq par vingt-quatre heures. Après dix jours de traitement par 400 mg du produit étudié, la natriurie est de 96 meq par vingt-quatre heures. La deuxième cure de Spirolactone, 300 mg par jour pendant huit jours fait passer la

natriurie quotidienne de 56 meq à 74 meq avec une pointe à 240 meq. Les résultats de la troisième cure sont moins probants, mais il faut remarquer que la dose journalière de médicament n'était que de 200 mg puis de 150 mg, donc une posologie faible pour un sujet de 57 kg.

Des résultats semblables sont obtenus par ROYER, qui pour neuf cas étudiés, constate une élévation de l'élimination sodée urinaire de 2 meq à 32 meq par vingt-quatre heures en moyenne. CHAPTAL n'obtient pas de résultat chez deux de ses malades, mais pour deux autres, la natriurie nulle au départ s'élève à 95 et à 60 meq par vingt-quatre heures.

Le Spironolactone a donc sur l'excrétion sodée une action le plus souvent favorable, mais d'intensité variable.

DIURÈSE

Dans l'observation n° 1, la diurèse qui est au départ de 100 cc. par jour s'élève rapidement à 900 cc., puis se maintient durant le reste du traitement aux alentours de 300 cc. Dans l'observation n° 2, elle est de 850 cc. au début, et après un clocher à 2 500 cc., se maintient entre 1 000 et 1 500 cc.

ROYER obtient dans cinq cas, un accroissement de la diurèse qui demeure au contraire inchangée dans quatre autres cas, ce qui lui donne pour une valeur moyenne de départ de 340 cc. une diurèse de 600 cc. après traitement par Spirolactone. CHAPTAL signale des résultats à peu près identiques, soit deux échecs et deux accroissements satisfaisants de la diurèse.

L'action de la Spironolactone sur l'élimination hydrosodée urinaire est souvent favorable, mais elle n'est pas constante, puisque chez des sujets atteints de néphrose non compliquée, traités uniquement par la Spirolactone, elle ne se manifeste que dans sept cas sur treize.

Excrétion du Potassium

La kaliurie est augmentée sous l'effet de la Spironolactone : dans l'observation n° 1, elle passe de 5,8 meq par vingt-quatre heures à 6,3 meq le sixième jour et à 15,6 meq le seizième jour. De même, dans notre seconde observation, elle s'accroît de 39 meq à 54 meq au cours de la première cure, et de 50 à 72 meq au cours de la deuxième cure. Une semblable élévation de la kaliurie est signalée par Royer qui pour une série de treize cas, trouve une valeur moyenne de 23 meq au départ et de 41 meq après traitement.

Mais cet accroissement est relativement moins important que celui de la natriurie, et le rapport Na/K urinaire est toujours augmenté : de 0,03 à 4 dans l'observation n° 1, au sixième jour de traitement, de 0,3 à 1,7 dans l'observation n° 2, après la première cure.

Kaliémie

L'élévation de la kaliémie est signalée par tous les auteurs. Royer note une élévation de son taux chez les treize malades étudiés : valeur moyenne de 4,8 meq avant le traitement, de 5,7 après. Dans notre observation n° 1, elle est très minime, passant de 4,7 meq à 4,8 meq

au sixième jour de traitement. Par contre, dans l'observation n° 2, on relève un accroissement notable mais passager à 6,1 meq pour une valeur de départ de 4,8 meq.

Aldostéronurie

Nous n'avons pas pu pratiquer de dosage de l'aldostérone urinaire chez nos deux malades. D'après les quelques auteurs qui ont pu faire de telles mesures au cours du traitement par la Spironolactone, il semble bien que les variations enregistrées sont très variables, et difficilement interprétables. Si on admet que la Spironolactone agit uniquement par compétition au niveau du tube rénal, il est logique de penser qu'elle n'influe pas sur la sécrétion de l'aldostérone par la surrénale.

Protéinurie - Protéinémie

La Spironolactone n'a pas d'action sur la fuite urinaire de protéines, ni sur la protéinémie. Ce qui est également prévisible, puisqu'elle ne modifie pas les perturbations de la perméabilité glomérulaire rénale.

Spironolactone et chlorothiazide

Dans les cas où la Spironolactone a un effet nul ou peu important sur la diurèse hydrosodée, son association avec un salidiurétique permet souvent d'obtenir de bons résultats. La chlorothiazide renforce l'action de la Spironolactone, elle déclenche l'augmentation de la diurèse quand celle-ci ne se produit pas avec la Spironolactone employée seule.

Cette action est prévisible quand on sait que la chlorothiazide agit sur la portion proximale du tube rénal. Elle empêche la réabsorption du sodium à ce niveau, l'urine arrive donc dans le tube distal avec une importante fraction du sodium qui a traversé le glomérule. La Spironolactone peut alors agir efficacement. De plus, elle supprime l'inconvénient majeur des diurétiques sulfamidés. qui est l'élimination excessive de potassium.

Il semble donc bien y avoir une action synergique de la Spironolactone et de la chlorothiazide et de ses dérivés.

*
**

Il ressort de toutes ces données que la Spironolactone employée dans les syndromes néphrotiques de l'enfant entraîne généralement une augmentation de l'élimination urinaire du sodium et de l'eau, et dans le sang une élévation de la kaliémie. L'élimination urinaire du potassium est également accrue, mais de façon peu importante, et le rapport Na/K urinaire est en hausse. La Spironolactone n'a donc pas les inconvénients des diurétiques thiazides. Enfin, l'association de la Spironolactone avec la chlorothiazide ou un de ses dérivés, peut être très intéressante, en empêchant la réabsorption du sodium sur les deux parties du tube rénal.

Par contre les observations de Royer et de Chaptal, qui portent sur des syndromes néphrotiques non compliqués, vus à leur début avant tout traitement hormonal nous montrent que l'effet de la Spironolactone sur la diurèse et la natriurie reste inférieur de beaucoup à celui

qu'on obtient par corticothérapie. Chez les neuf malades de Royer, le traitement par Prednisone a permis dans tous les cas, d'obtenir des valeurs de diurèse et de natriurie supérieures à celles observées avec la Spironolactone employée seule ou associée à ia chlorothiazide. Les deux malades de Chaptal chez lesquels la Spironolactone n'avait amené aucun résultat ont vu leurs œdèmes disparaître avec la Prednisone.

PLACE DE LA SPIRONOLACTONE DANS LE TRAITEMENT DES SYNDROMES NÉPHROTIQUES

Nous avons dit que la première place revient encore à la Cortisone et à ses dérivés, qui exercent une action pathogénique, en s'attaquant à la lésion initiale des œdèmes néphrotiques. Les hormones corticoïdes diminuent ou suppriment la protéinurie en rétablissant l'intégrité de la membrane glomérulaire, d'où la correction de la protéinémie, le rétablissement du volume sanguin circulant efficace et le blocage de la sécrétion d'aldostérone.

Au contraire de la corticothérapie qui a une action pathogénique et durable, le traitement par Spironolactone a un effet symptomatique, et expose à des récidives dès qu'on arrête le médicament.

Nous allons voir dans quelles circonstances il est intéressant d'utiliser ce nouveau produit.

1. Tout d'abord, il est évident que la Spironolactone ne doit être employée que lorsqu'il existe un hyperaldostéronisme. Certains auteurs conseillent donc de pratiquer un dosage d'aldostéronurie avant de commencer le traitement. En pratique, il est très difficile d'obtenir une telle mesure, qui de plus, demande un

délai assez long. C'est donc le plus souvent sur la constatation d'une natriurie nulle ou très diminuée que sera portée l'indication du traitement par la Spironolactone.

2. La Spironolactone doit être employée chaque fois que la corticothérapie est contre-indiquée, inefficace, ou qu'elle ne peut être mise en œuvre immédiatement.

Les contre-indications de la corticothérapie peuvent résulter de la nature de la lésion rénale : amylose, glomérulite à évolution prolongée, néphrite interstitielle. Elles peuvent consister en une hypertension artérielle, créée ou aggravée par les hormones corticoïdes. Deux observations de Royer rapportent l'existence d'un syndrome de malnutrition protéique, déterminée par la déperdition protéique propre à la néphrose, mais aggravée par l'emploi des corticoïdes, principalement des produits fluorés. Une telle éventualité impose l'arrêt de la corticothérapie durant plusieurs mois.

3. On peut être amené à retarder la mise au traitement hormonal lorsqu'on désire pratiquer une ponction-biopsie du rein sans risquer de modifier l'aspect histologique par la corticothérapie, et également quand l'enfant se trouve exposé à une contamination de maladie infectieuse, telle que la varicelle qui peut être dangereuse sous traitement cortisonique.

4. Enfin, nos deux observations se rapportent à des sujets pour lesquels une corticothérapie prolongée et à doses suffisantes n'avait amené aucune amélioration.

Dans de telles circonstances, l'emploi de la Spironolactone peut rendre de grands services et permet de sortir de véritables impasses thérapeutiques. Grâce à elle, on

peut voir disparaître les œdèmes, et bien souvent, on peut, à l'issue de ce traitement, reprendre la corticothérapie avec succès. C'est ce qui a été observé par ROYER dans quatre cas de néphrose où le traitement cortisonique avait dû être interrompu, c'est également ce que nous avons pu voir dans notre première observation.

CONTRE-INDICATIONS

On ne connaît actuellement pas de contre-indication du traitement par la Spironolactone. En particulier, le produit peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale, il convient seulement en pareil cas, de surveiller la kaliémie par des dosages fréquents et par des électrocardiogrammes.

Les seuls incidents signalés sont des états de collapsus avec hyponatrémie, qui peuvent rendre nécessaires des injections de sérum salé hypertonique. Une telle éventualité impose une surveillance soigneuse des signes cliniques et biologiques de déplétion sodée, et un régime diététique modérément salé ou même normal.

POSOLOGIE

Nous avons dit dans un chapitre précédent que la posologie moyenne de la Spironolactone était de 100 à 300 mg chez l'enfant en deux à trois prises fractionnées. D'après les observations faites sur les syndromes néphrotiques de l'enfant, il semble que ce soit là une dose assez faible. ROYER conseille une posologie de 15 mg par kg et par jour, CHAPTAL donne à peu près les mêmes quantités.

Les doses que nous avons données à nos deux malades étaient donc relativement faibles.

L'activité de la Spironolactone est maxima au cinquième jour de son administration en moyenne. Si on n'obtient pas de résultats avec une posologie suffisante, il n'y a donc pas lieu de poursuivre le traitement au delà d'une semaine. Il est généralement conseillé d'arrêter la prescription deux ou trois jours avant la fonte totale des œdèmes pour éviter les accidents de déplétion sodée. L'administration prolongée n'a néanmoins aucun effet toxique, et VERLIAC et BASTIN ont pu soigner un enfant de trois ans durant sept mois sans inconvénient.

ÉCHECS DU TRAITEMENT

Il faut remarquer cependant, que dans certains cas, la Spironolactone n'entraîne pas d'amélioration du syndrome néphrotique. On peut même avoir un échec total du traitement, les œdèmes continuant à se développer, malgré une dose journalière suffisante de médicament. On peut rapprocher ces faits de certaines théories pathogéniques, pour lesquelles l'hypoprotidémie et l'hyperaldostéronisme n'ont pas l'importance capitale qu'on leur accorde généralement dans la formation des œdèmes néphrotiques.

Pour les auteurs américains, l'hypoprotidémie observée dans le syndrome néphrotique est due simultanément à la fuite urinaire des albumines et des gamma-globulines, et à un accroissement important du catabolisme de ces substances. La baisse de la pression onchotique plasmatique est un des facteurs aboutissant à

la formation de l'œdème, mais non le plus important. Ils soulignent en effet, qu'on peut assister à une élimination complète des œdèmes avec crise diurétique alors que la pression colloïdo-osmotique ne subit qu'un très léger accroissement et demeure nettement au-dessous de la valeur normale.

Lorsqu'un enfant atteint de syndrome néphrotique contracte la rougeole, on peut assister durant la période de décroissance de la maladie à une diurèse très augmentée avec perte des œdèmes. Dans ce cas, le relèvement de la pression onchotique et du taux de la protidémie ne s'observe qu'en même temps ou même quelques jours après le début de la crise diurétique, et ne saurait donc être l'élément déterminant.

Pour MM. METCOFF et JANEWAY, les œdèmes néphrotiques relèvent de troubles à la fois rénaux et systémiques.

Dans le rein, l'altération de la membrane basale glomérulaire entraîne une augmentation de la perméabilité pour les protéines, et des modifications hémodynamiques entraînant un abaissement du taux de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal, d'où résultent une modification du volume du filtrat glomérulaire et des fonctions tubulaires intéressant les mouvements de l'eau et des sels. L'œdème interstitiel et l'épaississement de la paroi des capillaires post-glomérulaire entraîne une ischémie des néphrons, qui peut rétrocéder, ou si elle persiste conduire à l'insuffisance rénale. Le métabolisme des cellules tubulaires est altéré, en particulier les processus enzymatiques, ce qui se traduit par la réabsorption

exagérée du sodium et la sécrétion des ions potassium et hydrogène.

L'altération du métabolisme protidique : exagération du catabolisme de l'albumine et des gamma-globulines, sans accroissement suffisant de leur synthèse, et augmentation importante de la synthèse des bêta-lipoprotéines, associées à la perte urinaire des molécules protidiques de petite taille, entraîne une diminution de la masse protidique corporelle et de la pression onchotique, d'où une accumulation d'eau dans le secteur extracellulaire interstitiel. La réduction du volume plasmatique met en œuvre les processus antidiurétiques favorisant la rétention d'eau par le rein par le système à « contre-courant multiplicateur » de WIRTZ, et aboutit à la dilution des solutions salines du corps. En réponse à la baisse de l'osmolarité des liquides intra et extra-cellulaires, la sécrétion d'aldostérone augmente la rétention du sodium, en même temps qu'elle accroît l'excrétion du potassium provenant de l'exagération des phénomènes de catabolisme.

A l'intérieur des cellules, le protoplasme subit des modifications, par suite des changements quantitatifs et qualitatifs des protéines et de l'hyperhydratation. La teneur et la concentration des cellules en magnésium et en phosphates, corps essentiels dans le déroulement des interactions adénosine diphosphorique-adénosine triphosphorique, sont réduites. D'où un net déficit de l'énergie cellulaire, une baisse de l'activité de la « pompe à sodium », et une accumulation de sodium intra-cellulaire, qui ne suffit cependant pas à compenser l'excrétion de potassium. Il est probable que au niveau de la cellule

tubulaire rénale, les altérations sont les mêmes que celles observées dans les autres viscères.

La diminution de l'osmolarité de tous les secteurs hydriques entraîne une rétention de sodium, qui associée à la rétention d'eau se manifeste par l'œdème observé dans le syndrome néphrotique. La peau est, par un processus encore mal défini, l'organe capable de fixer la plus grande proportion de chlore et de sodium, ce qui explique qu'environ la moitié de l'œdème tissulaire est représenté par l'œdème cutané. La présence de l'œdème interstitiel, principalement dans le rein, est en partie responsable des modifications hémodynamiques rénales, donc des altérations des fonctions tubulaires.

Donc, pour MM. Metcoff et Janeway, si on peut expliquer partiellement l'accumulation des œdèmes par la perte de protéines à travers le glomérule, et la rétention excessive d'eau et de sel par le rein, ces phénomènes ne représentent qu'un aspect segmentaire de la question, le syndrome néphrotique entraînant des modifications non seulement rénales, mais également générales et systémiques.

CONCLUSION

La corticothérapie reste le traitement de base des œdèmes des syndromes néphrotiques de l'enfant. La prednisone exerce une action pathogénique. Elle modifie la perméabilité capillaire et l'hémodynamique rénale qui sont pertubées chez ces malades. Elle diminue ou supprime la protéinurie, ce qui permet le relèvement du taux des protéines plasmatiques. La pression onchotique revenant à sa valeur normale, le volume sanguin circulant augmente et la sécrétion d'aldostérone est inhibée. La corticothérapie exerce une action favorable et durable sur toutes les étapes de la formation des œdèmes néphrotiques.

La Spironolactone excerce une action d'inhibition momentanée de l'Aldostérone, mais seulement au niveau des organes effecteurs, sans que la sécrétion en soit modifiée. Elle n'a pas d'effet sur la protéinurie. Si, quand on arrête le traitement, la protidémie est encore diminuée et le volume plasmatique insuffisant, les œdèmes réapparaissent avec la même intensité qu'auparavant.

Mais il est des cas où la corticothérapie est contre-indiquée par la nature de la lésion rénale ou l'existence d'une hypertension artérielle; elle peut entraîner un syndrome de malnutrition protéique grave,

qui oblige à l'arrêter; on peut enfin être amené à différer sa mise en route pour permettre de pratiquer une biopsie sans risque de modifier l'histologie rénale, ou lorsqu'on peut craindre une maladie infectieuse. Il arrive également et c'est le cas des deux malades dont nous avons publié les observations, que le traitement par prednisone à dose suffisante et durant un temps assez long, n'entraîne aucune amélioration. Dans ces circonstances, nous possédons maintenant avec la Spironolactone un médicament qui va nous permettre d'obtenir une forte élimination urinaire hydrosodée et la fonte des œdèmes dans la plupart des cas. De plus, et ce n'est pas le moindre intérêt de cette thérapeutique, il sera souvent possible ultérieurement de reprendre le traitement par les corticoïdes avec un bon résultat.

Enfin, l'association Spironolactone-Salidiurétique permet souvent une action synergique de ces deux produits, sans augmentation de l'élimination urinaire du potassium.

La Spironolactone, inhibiteur périphérique de l'Aldostérone, ne peut donc pas remplacer les hormones corticosurrénales pour le traitement des syndromes néphrotiques, mais elle constitue une solution intéressante lorsque la corticothérapie doit être interrompue ou différée dans son installation, ou lorsqu'elle s'est avérée insuffisamment efficace.

Vu : *Le Président,*

SOREL.

Vu : *Le Doyen,*

pour le Doyen, l'Assesseur,

BLANC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 16 janvier 1963.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Coumel (C.). — Contribution à l'étude des spirolactones dans le syndrome néphrotique de l'enfant. *Thèse.* Paris, 1961.

Etienne Martin (P.), Klepping (Cl.), Barthes (J.), Guerrin (J.), Mme Dussere. — Syndrome néphrotique pur traité par spironolactone au cours d'une Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann à détermination pulmonaire, hépatique, osseuse. *Lyon Médical,* 21 mai 1961.

Fabre (J.). — « Les œdèmes ». Masson édit., Paris, 1959.

Fabre (J.), Muller (A.F.), Gauthier (A.), Demanet (J.C.). — L'hyperaldosteronisme du syndrome néphrotique. *Lyon Médical,* 2 novembre 1958, n° 44.

Hartemann (P.), Debry (G.), Anthoine (J.), Laxenaire (M.J.), Schmitt (J.). — Efficacité de l'association spironolactone-hydrofluméthiazide dans le traitement d'un syndrome néphrotique de l'adulte. *Revue Médicale de Nancy,* août-septembre 1961.

Jeune (M.), Salle (B.), Pugeaut (R.), Mme Bonnefoy (S.). — A propos d'une néphrose lipoïdique

pure de l'enfant traitée par une spironolactone. *Lyon Médical*, 21 mai 1961, p. 1179.

Mach (R.), Hamburger (J.), Millez (P.), Pequinot (M.), Soulie (P.). — Les anti-aldostérones dans le traitement des œdèmes. *Presse Médicale*, 20 janvier 1962, 70, 3, pp. 137-138.

Mach (R.), Muller (A.F.). — Aldostérone et œdèmes. *Presse Médicale*, 11 novembre 1961, 69, n° 48, pp. 2117-2120.

Mallet (R.), Bouchard (R.), Prieur (F.), Guedon (J.). — Traitement de certains œdèmes néphrotiques par l'association de chlorothiazide et d'une spironolactone. *Archives Françaises de Pédiatrie*, avril 1961, XVIII, 4, pp. 504-511.

Metcoff (J.) and Janeway (C.A.). — Studies on the Pathogenesis of nephrotic edema. *The Journal of Pediatrics*, may 1961, vol. 58, n° 5, pp. 640-685.

Muriasco (A.), Reynaud (M.), Bouisson (M.). — Aldactone salidiurétique tissulaire de l'aldostérone. Son intérêt dans le traitement des œdèmes liés à un hyperaldostéronisme secondaire. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 8 décembre 1961, 37, n° 69, pp. 3421-3425.

Perrault (M.), Modal. — Les spironolactones dans les œdèmes réfractaires des syndromes néphrotiques. *Cahiers Médicaux d'Auvergne*, IV, 1961, pp. 155-160.

Reynaud (M.). — Les œdèmes hyperaldostéroniques. Physiopathologie, diagnostic et traitement par une spironolactone. *Thèse*, Marseille, 1961.

Robel (P.). — L'emploi des spironolactones en thérapeutique. *Vie Médicale*, sept. 1961, 42, pp. 1160-1164.

Romani (J.D.). — L'excrétion urinaire du sodium et du chlore dans les rapports éventuels avec l'action de l'aldostérone. Action de la spironolactone SC. 9420. *Gazette des Hôpitaux*, n° 15, 31 mai 1961.

Romani (J.D.), Keller (S.). — Etude quantitative de la réabsorption tubulaire du sodium sous l'influence de la spironolactone SC. 9420. *Société d'Endocrinologie*, mars 1960.

Sorel (R.), Bardier (A.), Dalous (A.), Régnier (C.), Salanova (M^me^), Martinez (J.). — Utilisation de la spironolactone dans deux cas de syndrome néphrotique chez l'enfant. *Société de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse*, 29 avril 1961.

Traeger (J.), François (B.). — Thérapeutique par les spironolactones. *Monographie Soc. Méd. Hôp. Lyon.*

Verliac (F.). Bastin (R.). Guibe (Cl.), Barois (M^lle^ A.). — Enfant de 3 ans ayant un syndrome néphrotique, traité depuis 7 mois par une spironolactone. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 26-27, p. 926, 1960.

— Traitement du syndrome néphrotique par une spironolactone. *Semaine des Hôpitaux de Paris, Thérapeutique*, n° 8, 713-715, oct. 1961.

VERMEIL (G.). — Thérapeutique des syndromes néphrotiques de l'enfant. *Médecine Infantile*, oct. 1961, p. 31.

VEYRAT (R.), ENGEL (E.), DUCOMMUN (P.), MULLER (A.F.). — Etude de l'action natriurique d'un antagoniste de l'aldostérone : la spironolactone Aldactone. *Concours Médical*, 1er octobre 1960, p. 441.

— Utilité de l'association des salidiurétiques et des inhibiteurs de l'aldostérone dans le traitement des œdèmes réfractaires. *Helv. Med. Acta*, vol. 27, 689. 1960.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction. 9

Rappel physiologique. 11

L'aldostérone. 15

Pathogénie des œdèmes néphrotiques. 21

Traitement des œdèmes néphrotiques. 25

Spirolactone. 33

Etude de deux observations personnelles. 39

Etude des autres observations publiées. 47

Etude et discussion des résultats. 51

- Excrétion du sodium. 51
- Diurèse. 52
- Excrétion du potassium. 53
- Kaliémie. 53
- Aldostéronurie. 54
- Protéinurie-Protéinémie. 54
- Spironolactone et Chlorothiazide. 54

Place de la Spironolactone dans le traitement des syndromes néphrotiques. 57

Contre-indications. 59

Posologie. 59

Echec du traitement. 60

Conclusion. 65

Bibliographie. 69